



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 87109891.9

⑭ Anmeldetag: 08.07.87

⑮ Int. Cl. 4: **C 07 D 213/16, C 07 D 333/08,**
C 07 D 307/36, C 07 D 239/26,
A 61 K 31/44, A 61 K 31/38,
A 61 K 31/34, A 61 K 31/505

⑯ Priorität: 15.07.86 CH 2826/86

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 20.01.88
Patentblatt 88/3

⑱ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE ES FR GB GR
IT LI LU NL SE

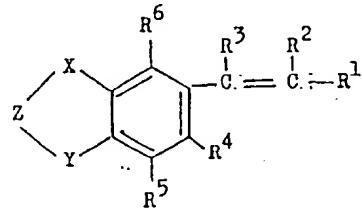
⑲ Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.**
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

⑳ Erfinder: **Klaus, Michael, Dr., Am Hellenrain 6,**
D-7858 Weil/Rhein (DE)
Erfinder: **Weiss, Ekkehard, Dr., Unterer Baselblick 21B,**
D-7854 Inzlingen (DE)

㉑ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwält Dr.**
Franz Lederer Lucile Grahnstrasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

㉒ **Tetrahydronaphthalin- und Indanderivate, deren Herstellung und Verwendung für pharmazeutische Präparate.**

㉓ Die Verbindungen der allgemeinen Formel



oder nieder-Alkyl darstellt; und mehrere anwesende Reste R⁷ oder R⁸ untereinander verschieden sein können, können als Heilmittel, z.B. zur Behandlung von Neoplasien oder Dermatosen verwendet werden. Die Verbindungen können aus einer entsprechenden bicyclischen und einer den Rest R¹ enthaltenden heterocyclischen Komponente durch Wittig-, Horner- oder Grignard-Reaktion und gegebenenfalls anschliessende Abwandlung von reaktiven Gruppen hergestellt werden.

A2
302 253 0 EP

worin X und Y $-\text{CH}_2-$ oder $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$; Z einen Rest $-\text{CHR}^6-$, $>\text{CO}-$, $>\text{CR}^6\text{OR}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CHR}^6-$, $-\text{CHOR}^7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CHOR}^7-$ oder $-\text{CHOR}^7-\text{CHOR}^7-$ darstellt; R¹ einen 5- oder 6-gliedrigen, mono-cyclisch-heterocyclischen Rest darstellt, der durch Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Acyloxy, Nitro, Hydroxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino C-substituiert und/oder an einer Ring-NH-Gruppe durch nieder-Alkyl substituiert sein kann; R² und R³ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen und einer der Reste R² und R³ Trifluormethyl oder nieder-Alkyl darstellt, R⁴ und R⁵ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen; R⁶ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder einen Rest $-\text{OR}^7$; R⁷ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Acyl; R⁸ Wasserstoff

8. Juli 1987

RAN 4060/141

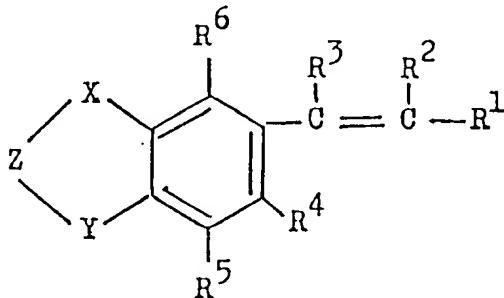
5

Tetrahydronaphthalin- und Indanderivate, deren Herstellung
und Verwendung für pharmazeutische Präparate

10

15 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tetrahydro-
 naphthalin- und Indanderivate der allgemeinen Formel

20



I

25

worin X und Y -CH₂- oder >C(CH₃)₂: Z einen Rest
 -CHR⁸-, >CO, >CR⁸OR⁷, -CHR⁸-CHR⁷-,
 -CHOR⁷-CH₂-, -CO-CHOR⁷ oder -CHOR⁷-CHOR⁷-
 darstellt; R¹ einen 5- oder 6-gliedrigen, mono-
 -cyclisch-heterocyclischen Rest darstellt, der durch
 Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Acyloxy, Nitro,
 Hydroxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkyl-
 -amino C-substituiert und/oder an einer Ring-NH-Gruppe
 durch nieder-Alkyl substituiert sein kann; R² und R³
 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen
 30 und einer der Reste R² und R³ Trifluormethyl oder
 nieder-Alkyl darstellt, R⁴ und R⁵ Wasserstoff, Alkyl.

30

35

Alkoxy oder Halogen; R⁶ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder
 einen Rest -OR⁷; R⁷ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder
 Acyl; R⁸ Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt; und
 mehrere anwesende Reste R⁷ oder R⁸ untereinander
 5 verschieden sein können.

Die Bezeichnung "nieder" bezieht sich auf Gruppen mit 1-6 C-Atomen. Alkyl- und Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl bzw. Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und sek.-Butoxy. Alkyl- und Alkoxygruppen R⁴ und R⁵ enthalten vorzugsweise bis zu 10 C-Atome, wie Octyl, Nonyl, Decyl und 2,2-Dimethyloctyl bzw. Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy und 2,2-Dimethyloctyloxy. Beispiele von Acyloxygruppen sind Alkanoyloxygruppen, vorzugsweise nieder-Alkanoyloxygruppen, wie Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Pivaloyloxy und Caproyloxy; oder Aroyloxygruppen wie Benzoyloxy, p-Nitrobenzoyloxy und Toluoyloxy; oder Aralkanoyloxygruppen wie Phenylacetoxy. Halogen umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod. Der durch R¹ dargestellte heterocyclische Rest kann O, N und/oder S als Heteroatom enthalten. Beispiele solcher Reste sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl und Thiazolyl.

25 Beispiele für heterocyclische Reste R¹ sind Pyridyl, insbesondere 4-Pyridyl; Pyrimidinyl, insbesondere 2- und 4-Pyrimidinyl; Thienyl; Furyl; Oxazolyl, insbesondere 5-Oxa-
 zolyl; Isoxazolyl, insbesondere 5-Isoxazolyl; Thiazolyl, insbesondere 5-Thiazolyl; Pyrrolyl, insbesondere 2-Pyrrolyl, Imidazolyl, insbesondere 5-Imidazolyl; und Pyrazolyl, insbesondere 5-Pyrazolyl. Wie gesagt, können die heterocyclischen Reste R¹ durch die genannten Reste C-substituiert und/oder an einer Ring-NH-Gruppe durch nieder-Alkyl substituiert sein, d.h. die Substituenten können eines oder mehrere C-Atome oder
 30 eine NH-Gruppe des Heterocyclus substituieren, wobei der Substituent an einer NH-Gruppe nieder-Alkyl ist. Beispiele solcher substituierten heterocyclischen Reste R¹ sind 3-substi-

tuiertes 4-Pyridyl, 2,4-di-substituiertes 3-Pyridyl; 1-substituiertes 2-Pyrrolyl und 1,4-disubstituiertes Imidazolyl.

Die Verbindungen der Formel I können als trans- oder 5 cis-Isomere oder cis/trans-Isomerengemische vorliegen. Im allgemeinen sind die trans-Verbindungen der Formel I bevorzugt.

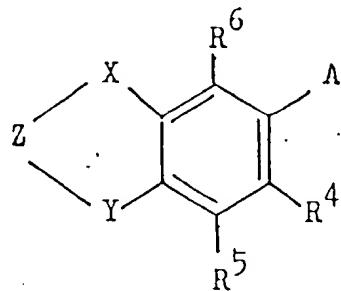
Von den Verbindungen der Formel I sind weiterhin die- 10 jenigen bevorzugt, in denen X und Y eine Gruppe $>C(CH_3)_2$ und Z $-CH_2-CH_2-$ darstellen. R¹ ist vorzugsweise ein unsubstituierter heterocyclischer Rest. In Bezug auf die Substituenten R² und R³ sind Wasserstoff für R² und 15 nieder-Alkyl, insbesondere Methyl für R³ bevorzugt. R⁴ ist vorzugsweise Wasserstoff oder Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 10 C-Atomen. R⁵ und R⁶ sind vorzugsweise Wasserstoff.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, pharmazeutische Präparate auf Basis der Verbindungen der Formel I, die Verbindungen der Formel I bei der Behandlung und Prophylaxe von Neoplasien und Dermatosen sowie der Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe solcher Erkrankungen. 25

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäß dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

30

35



II

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt.

5 wobei entweder

A einen der Reste $-CH(R^3)P^+(Q)_3Y^-$ oder
 $-CH(R^3)-P(O)(OAlk)_2$ darstellt, und B einen Rest
 $R^{21}-CO-$ darstellt; oder

10 A einen Rest $R^{31}-CO-$ und B einen der Reste
 $-CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$, oder $-CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$ oder
 $-CH(R^{21})MgHal$ darstellt; oder

A einen Rest $-CH(R^{31})MgHal$ und B einen Rest R^2-CO-
darstellt; wobei in den obigen Formeln Q Aryl; Y^- das
Anion einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine
15 niedere Alkylgruppe; Hal Halogen; R^{21} und R^{31} Wasser-
stoff, Trifluormethyl oder nieder-Alkyl ist; und R^1 , R^2 ,
 R^3 , R^4 , R^5 , X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung
haben,

worauf gewünschtenfalls eine in R^1 als Substituent
20 anwesende Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, und diese
gewünschtenfalls mono- oder di-alkyliert wird, gewünschten-
falls eine Acyloxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substi-
tuent anwesende Acyloxygruppe verseift, eine in Z enthaltene
Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe reduziert und gewünschten-
25 falls eine Hydroxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substi-
tuent anwesende oder in Z enthaltene Hydroxygruppe alkyliert
oder acyliert.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und $R^1 - B$
30 kann nach den bekannten Methoden der Wittig-, Horner- oder
Grignard-Reaktion durchgeführt werden.

Bei der Wittig-Reaktion, d.h., bei Verwendung einer Ver-
bindung der Formel II mit A = $-CH(R^3)P^+(Q)_3Y^-$ oder
35 der Formel $R^1 - B$ mit B = $-CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$, werden
die Komponenten in Gegenwart eines säurebindenden Mittels,
z.B. in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Butyllithium,

Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxid, vornehmlich aber in Gegenwart eines gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Aethylenoxyds, wie 1,2-Butylenoxyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z.B. in 5 einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich miteinander umgesetzt.

10 Von den anorganischen Säureanionen Y^- ist das Chlor- und Brom-ion oder das Hydrosulfat-ion, von den organischen Säureanionen ist das Tosyloxy-ion bevorzugt. Der Arylrest Q ist vorzugsweise ein Phenylrest oder ein substituierter Phenylrest, wie *p*-Tolyl.

15 Bei der Horner-Reaktion, d.h. bei Verwendung einer Verbindung der Formel II mit $A = -CH(R^3)-P(O)(OAlk)_2$ oder der Formel R^1-B mit $B = -CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$ werden die Komponenten mit Hilfe einer Base und vorzugsweise in Gegen- 20 wart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. mit Hilfe von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, DMSO, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyalkan, oder auch mit Hilfe eines Natriumalkoholates in einem Alkanol, z.B. Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0° und 25 dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich kondensiert.

Die Alkoxyreste $OAlk$ sind vornehmlich niedere Alkoxyreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Aethoxy.

30 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit $A = -CH(R^{31})MgHal$ bzw. der Formel R^1-B mit $B = -CH(R^{21})MgHal$ kann in an sich bekannter Weise unter den Bedingungen einer Grignard-Reaktion vorgenommen werden, z.B. 35 in einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur und anschliessender Wasserabspaltung mit sauren Agentien, z.B. mit organischen Säuren, wie *p*-Toluol-

sulfosäure.

Verbindungen der Formel I, die im Heterocyclus einen Aminosubstituenten enthalten, werden zweckmässig über die 5 entsprechenden Nitroverbindungen hergestellt. Eine in einer Verbindung der Formel I enthaltene Nitrogruppe kann in an sich bekannter Weise durch Reduktion, z.B. mit nascierendem Wasserstoff, in eine Aminogruppe übergeführt werden. Eine in einer Verbindung I vorhandene Aminogruppe kann in an sich 10 bekannter Weise mono- oder di-alkyliert werden, z.B. durch Behandlung mit Alkylierungsmitteln, wie Alkylhalogeniden oder -sulfaten, oder durch reduktive Alkylierung mit Aldehyden, wie Formaldehyd oder Acetaldehyd und Natriumcyanoborhydrid. Die Reduktion einer in Z enthaltenen Carbonylgruppe 15 sowie die Alkylierung und Acylierung von Hydroxygruppen kann ebenfalls in an sich bekannter Weise vorgenommen werden. Beispielsweise kann eine Carbonylgruppe durch Behandlung mit Reduktionsmitteln, wie Natriumborhydrid, zur Hydroxygruppe reduziert werden.

20 Die Verbindungen der Formel I können wie gesagt in trans- oder cis-Form vorliegen. Bei der Herstellung fallen sie mehrheitlich in der trans-Form an. Gegebenenfalls anfallende cis-Anteile können in an sich bekannter Weise, 25 falls erwünscht, abgetrennt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und R¹-B können, soweit ihre Herstellung nicht bekannt oder nachstehend beschrieben ist, in Analogie zu bekannten oder den 30 nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind therapeutisch wirksam. Sie besitzen insbesondere anti-seborrhoische, anti-keratinisierende, anti-neoplastische und anti-allergische/ 35 anti-inflammatoryische Wirksamkeit, die mit den nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen gezeigt werden kann:

A) Die anti-keratinisierende Wirkung kann nach dem folgenden Prozedere am Rhinomausmodell bestimmt werden. Die Haut der Rhinomaus zeichnet sich durch das Vorhandensein von mit Keratin angefüllten Utriculi der Epidermis und subkutanen Zysten aus, welche beide von Haarfollikeln herrühren. Die Verabreichung von Retinoiden führt zu einer Hyperproliferation der Epidermis und der epithelialen Auskleidung der Utriculi. Die Verdickung der Epidermis und die Reduktion der Grösse der Utriculi führen zu einer Normalisierung der veränderten Struktur der Epithelschicht. Die tägliche topische Applikation von $0,1 \text{ ml/cm}^2$ Haut der Rhinomaus von einer 3%igen Acetonlösung einer wirksamen Versuchsverbindung während 3 Wochen bzw. die dreimalige wöchentliche orale Verabreichung in Arachisöl während 3 Wochen führt zu einer signifikanten Proliferation der Epidermis und markanten Verkleinerung der mit Keratin angefüllten Utriculi.

B) Die Wirkung bei der Verhütung chemisch induzierter Mammatumoren kann nach dem folgenden Prozedere bestimmt werden. Weibliche Sprague-Dawley-Ratten werden unter Temperatur- und Licht-kontrollierten Bedingungen gehalten, bei freiem Zugang zu Trinkwasser und Futter. Im Alter von 50 Tagen werden jeder Ratte 15 mg in Arachisöl gelöstes Dimethylbenz(a)anthracen mittels einer Magensonde verabreicht. Die Behandlung mit den Versuchs-Verbindungen beginnt 1 Tag nach der Verabreichung des Karzinogens. Die Körpergewichte der Versuchstiere werden aufgezeichnet und die Tumoren wöchentlich palpirt und mit einer Schublehre ausgemessen. Die Volumina werden nach der Formel $\frac{D}{2} \cdot d^2$ berechnet, wobei D der grössere und d der kleinere Durchmesser des Tumorellipsoids darstellt. Der Versuch wird nach 11 Wochen beendet und ausgewertet. In diesem Versuch werden neben den 30 Kontrolltieren, welche ausschliesslich normales Futter erhalten, die folgenden zwei Gruppen von Versuchstieren eingesetzt:

1. 33 Ratten, denen mit dem Futter vermischt täglich 30 mg/kg Versuchs-Verbindung verabreicht werden.
2. 36 Ratten, denen mit dem Futter vermischt täglich 5 90 mg/kg Versuchs-Verbindung verabreicht werden.

C) Die Wirkung auf Tumoren kann weiterhin am transplantablen Chondrosarkom der Ratte nach der folgenden Methode bestimmt werden. Der feste Tumor eines Spendertiers wird 10 fein zerteilt und in Phosphatpuffer/Kochsalzlösung suspendiert. 0,5 ml des 30%igen Tumorbreis wird Albinoratten subkutan implantiert.

Die transplantierten Ratten werden auf Versuchsgruppen 15 von je 8 Tieren verteilt. Die Versuchsverbindungen werden in Arachisöl suspendiert und während 24 Tagen fünfmal wöchentlich mittels Schlundsonde oral verabreicht. Die Tumoren werden am Tag 24 exzidiert und gewogen. Die Resultate werden im Quotienten C/T ausgedrückt, der sich wie folgt berechnet:

20
$$C/T = \frac{\text{Mittleres Tumorgewicht der Kontrolle}}{\text{Mittleres Tumorgewicht der Behandelten.}}$$

D) Die antimetaplastische Wirkung kann auch nach der folgenden Methode bei Ratten bestimmt werden. Weibliche Holtzmann-Ratten mit einem Gewicht von ca. 100 g werden nach einer Eingewöhnungszeit von 8 Tagen unter Thiogenalnarkose 25 ovarektomiert und nach weiteren 14 Tagen in den Versuch genommen. Je zwei Tiere werden in einem Käfig untergebracht 30 mit freiem Zugang zu Futter, das ca. 2000 IE analytisch bestimmtes Vitamin A enthält. Vor der oralen Verabreichung der Testverbindung werden die Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen täglich mit 1 µg Oestradiolbenzoat und 250 µg Testosteronpropionat, gelöst in 0,1 ml Sesamöl, subkutan 35 behandelt. Die parenterale Hormonapplikation führt zur Ausbildung eines reinen Schollenstadiums im Vaginalbereich, d.h. einer squamösen Metaplasie. 2 Tage nach der oralen

Verabreichung der Testsubstanz wird das Reaktionsergebnis wiederum am Vaginalepithel abgelesen. Für die Berechnung der mittleren wirksamen Dosen wird die Flächenmethode nach Behrens und Kärber herangezogen.

5

E) Die Wirkung der Verbindungen I auf die Sebum-Ausscheidung bei Ratten wurde nach dem folgenden Prozedere bestimmt. Männliche Ratten von ungefähr 50-60 g Körpergewicht wurden im Alter von 21-22 Tagen kastriert. Eine Woche nach dieser 10 Operation wurden die Ratten in einer Reinigungslösung gewaschen, um Sebum, das vor der Testperiode ausgeschieden wurde, zu entfernen. Einer Gruppe von Ratten wurden lediglich die verwendeten Trägermaterialien verabreicht. Eine weitere Gruppe von Ratten erhielt gleichzeitig auch noch 15 100 µg Testosteronpropionat in 0,2 ml Sesamöl pro Ratte und Tag. Einer weiteren Gruppe von Ratten wurde täglich pro Ratte 100 µg Testosteronpropionat in 0,2 ml Sesamöl subkutan und die Versuchsverbindungen in verschiedenen Dosen in 0,2 ml Propylenglykol oral verabreicht. Die Ratten wurden 20 während 14 Tagen so behandelt. Am 15. Tag wurde das Sebum von der Hautoberfläche und dem Pelz entfernt, indem der ganze Körper der Versuchstiere in ein bestimmtes Volumen Aceton getaucht und während 2 Minuten darin gebadet wurde. Ein Aliquot des Lösungsmittelbades wurde eingedampft, und 25 der feste Rückstand gravimetrisch bestimmt. Die Inhibierung der Testosteron-stimulierten Zunahme der Sebum-Ausscheidung im Vergleich zu den entsprechenden Werten von nur mit Testosteronpropionat behandelten Ratten wurde als Mass für die Wirkung verwendet.

30

Die Verbindungen der Formel I können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und malignen Neoplasien, von prämaligen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektionen verwendet 35 werden.

Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen 5 dermatologischen Affektionen geeignet. Die Verfahrensprodukte der Formel I können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden.

10 Die Mittel können enteral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z.B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- 15 oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Präparate verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren. Im allgemeinen kommen für den Erwachsenen tägliche Dosen von etwa 20 0,1-50 mg/kg, vorzugsweise 1-15 mg/kg in Betracht.

Die Präparate können in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind 25 Kapseln mit einem Gehalt von ca. 5-200 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen 30 oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die 35 üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feucht- halte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und

andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen 5 Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dgl. bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

10

Zur topischen Anwendung werden die Wirkstoffe zweckmäßig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmes, Lösungen, Lotions, Sprays, Suspensionen und dgl. verwendet. Bevorzugt sind Salben und Crèmes sowie Lösungen. Diese zur topischen 15 Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Wirkstoffe nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

20 Für die topische Anwendung sind zweckmäßig ca.

0,1-5%ige, vorzugsweise 0,3-2%ige Lösungen, sowie ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise ca. 0,3-2%ige Salben oder Crèmes geeignet.

25 Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z.B. Tocopherol, N-Methyl- γ -tocopheramin sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol beigemischt sein.

30 Das nachstehende Beispiel erläutert die Erfindung weiter. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

35 378 g [1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)äthyl]triphenylphosphoniumbromid werden in 4 l Butylenoxid suspendiert. Nach Zugabe von 51 ml 4-Pyridin-

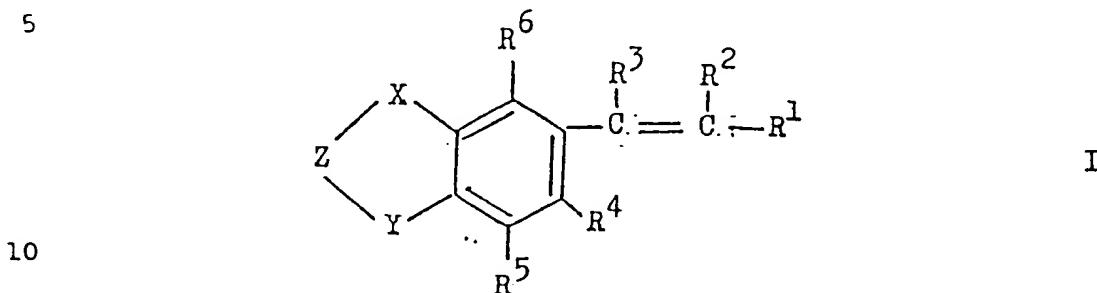
-carbaldehyd kocht man das Gemisch 1,5 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen dampft man den grössten Teil des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum ab, giesst den Rückstand in 1,5 l eines Methanol/Wasser-Gemisches (Verhältnis 6:4) und 5 extrahiert mehrfach mit Hexan. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Nach Flash-Chromatographie (Eluierungsmittel Hexan/Aether = 2:1) und Umkristallisation aus Hexan erhält man 216 g 4-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-10 -5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]pyridin in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 84-85°.

Analog erhält man

15 3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]pyridin, Schmelzpunkt 93-95°,
2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]pyridin, Schmelzpunkt 77-79°,
2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-20 naphthyl)propenyl]thiophen, Schmelzpunkt 52-54°,
3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]thiophen, Schmelzpunkt 80-82°,
2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]furan, Schmelzpunkt 52-54°,
25 4-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]pyrimidin, Schmelzpunkt 114°.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X und Y $-\text{CH}_2-$ oder $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$; Z einen Rest
 $-\text{CHR}^8-$, $>\text{CO}$, $>\text{CR}^8\text{OR}^7$, $-\text{CHR}^8-\text{CHR}^8-$,
15 $-\text{CHOR}^7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO-CHOR}^7$ oder $-\text{CHOR}^7-\text{CHOR}^7-$
darstellt; R^1 einen 5- oder 6-gliedrigen, mono-
-cyclisch-heterocyclischen Rest darstellt, der durch
Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Acyloxy, Nitro,
Hydroxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkyl-
20 -amino C-substituiert und/oder an einer Ring-NH-Gruppe
durch nieder-Alkyl substituiert sein kann; R^2 und R^3
Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen
und einer der Reste R^2 und R^3 Trifluormethyl oder
nieder-Alkyl darstellt, R^4 und R^5 Wasserstoff,
25 R^6 Alkyl, Alkoxy oder Halogen; R^6 Wasserstoff, nieder-
-Alkyl oder einen Rest $-\text{OR}^7$; R^7 Wasserstoff, nieder-
-Alkyl oder Acyl; R^8 Wasserstoff oder nieder-Alkyl
darstellt; und mehrere anwesende Reste R^7 oder R^8
untereinander verschieden sein können.

30

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, in denen X und Y
 $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$; Z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R^1 einen unsubstituierten
monocyclisch heterocyclischen Rest; R^2 , R^5 und R^6
Wasserstoff; und R^4 Wasserstoff oder Alkyl oder Alkoxy mit
35 bis zu 10 C-Atomen darstellen.

3. Die Verbindungen gemäss Anspruch 1, 4-[(E)-2-
 -(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)pro-
 -penyl]pyridin, 3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetra-
 -methyl -2-naphthyl)propenyl]pyridin, 2-[(E)-2-(5,6,7,8-
 5 -Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]pyri-
 din, 2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl
 -2-naphthyl)propenyl]thiophen, 3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetra-
 hydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]thiophen,
 2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naph-
 10 thyl)propenyl]furan und 4-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-
 -5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]pyrimidin.

4. Die Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-3 zur
 Verwendung als Heilmittel.

15

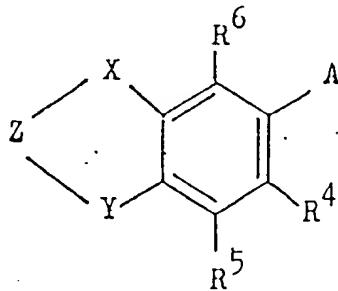
5. Verwendung einer Verbindung gemäss den Ansprüchen 1-3
 zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten für die
 Behandlung von Neoplasien und Dermatosen.

20 6. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung
 gemäss den Ansprüchen 1-3 und einen pharmazeutischen Träger-
 stoff.

7. Pharmazeutische Präparate gemäss Anspruch 6, enthal-
 25 tend 5-200 mg einer Verbindung der Ansprüche 1-3 pro Dosie-
 rungseinheit.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der
 Ansprüche 1-3 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbin-
 30 dung der allgemeinen Formel

35



II

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, .

5 wobei entweder

A einen der Reste $-CH(R^3)P^+(Q)_3Y^-$ oder
 $-CH(R^3)-P(O)(OAlk)_2$ darstellt, und B einen Rest
 $R^{21}-CO-$ darstellt; oder

10 A einen Rest $R^{31}-CO-$ und B einen der Reste
 $-CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$, oder $-CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$ oder
 $-CH(R^{21})MgHal$ darstellt; oder

15 A einen Rest $-CH(R^{31})MgHal$ und B einen Rest R^2-CO- dar-
 stellt; wobei in den obigen Formeln Q Aryl; Y^- das Anion
 einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine niedere

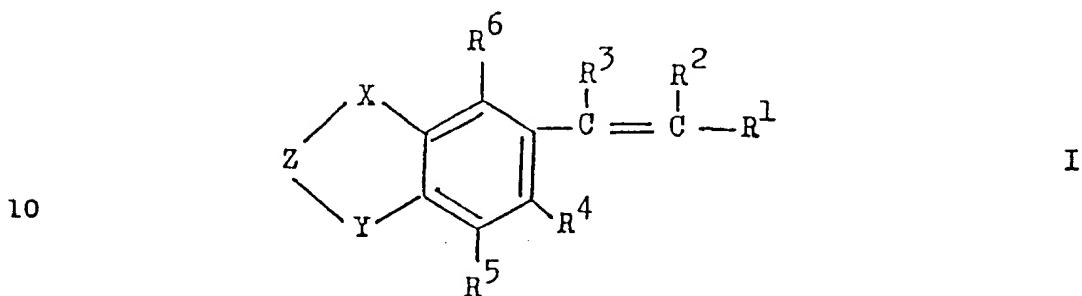
20 Alkylgruppe; Hal Halogen; R^1 und R^{31} Wasserstoff, Tri-
 fluormethyl oder nieder-Alkyl ist; und R^1 , R^2 , R^3 ,

R^4 , R^5 , X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,
 worauf gewünschtenfalls eine in R^1 als Substituent an-
 wesende Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, und diese
 gewünschtenfalls mono- oder di-alkyliert wird, gewünschten-
 falls eine Acyloxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substi-
 tuent anwesende Acyloxygruppe verseift, eine in Z enthaltene
 Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe reduziert und gewünschten-
 falls eine Hydroxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substi-
 tuent anwesende oder in Z enthaltene Hydroxygruppe alkyliert
 25 oder acyliert.

Patentansprüche für AT, ES und GR

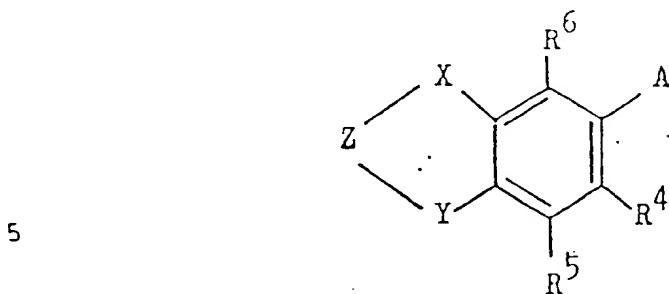
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

5



10

worin X und Y $-\text{CH}_2-$ oder $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$; Z einen Rest
 15 $-\text{CHR}^8-$, $>\text{CO}$, $>\text{CR}^8_2\text{OR}^7$, $-\text{CHR}^8-\text{CHR}^8-$,
 $-\text{CHOR}^7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO-CHOR}^7$ oder $-\text{CHOR}^7-\text{CHOR}^7-$
 darstellt; R^1 einen 5- oder 6-gliedrigen, mono-
 -cyclisch-heterocyclischen Rest darstellt, der durch
 Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Acyloxy, Nitro,
 20 Hydroxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkyl-
 -amino C-substituiert und/oder an einer Ring-NH-Gruppe
 durch nieder-Alkyl substituiert sein kann; R^2 und R^3
 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen
 und einer der Reste R^2 und R^3 Trifluormethyl oder
 25 nieder-Alkyl darstellt. R^4 und R^5 Wasserstoff,
 Alkyl, Alkoxy oder Halogen; R^6 Wasserstoff, nieder-
 -Alkyl oder einen Rest $-\text{OR}^7$; R^7 Wasserstoff, nieder-
 -Alkyl oder Acyl; R^8 Wasserstoff oder nieder-Alkyl
 darstellt; und mehrere anwesende Reste R^7 oder R^8
 30 untereinander verschieden sein können,
 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allge-
 meinen Formel



11

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

10 R¹-B

umsetzt,

wobei entweder
 A einen der Reste $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ oder
 $-\text{CH}(\text{R}^3)_2\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ darstellt, und B einen Rest

15 $\text{R}^{21}-\text{CO}-$ darstellt: oder

A einen Rest $R^{31}-CO-$ und B einen der Reste
 $-CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$, oder $-CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$ oder
 $-CH(R^{21})MgHal$ darstellt; oder

A einen Rest $-\text{CH}(\text{R}^{31})\text{MgHal}$ und B einen Rest $\text{R}^2\text{-CO-}$ dar-
20 stellt; wobei in den obigen Formeln Q Aryl; Y^- das Anion

einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine nicht
Alkylgruppe; Hal Halogen; R²¹ und R³¹ Wasserstoff, Tri-
fluormethyl oder niedrig-Alkyl ist; und R¹, R², R³.

R^4 , R^5 , X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

worauf gewünschtenfalls eine in R^1 als Substituent an-

wesende Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, und

Über die Säure- und Salz- oder die alkaliert wird, gewünscht.

gewünschtesfalls mono- oder di-alkyliert wird, gewünschtesfalls eine Acyloxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substi-

tuent anwesende Acyloxygruppe verseift, eine in Z enthal-

30 Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe reduziert und gewünschtenfalls eine Hydroxygruppe R^7 oder eine in R^1 als Substuent anwesende oder in Z enthaltene Hydroxygruppe alkyliert

oder acyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in deren X und Y >C(CH₃)₂; Z = -CH₂-CH₂-, R¹ einen unsubstituierten monocyclisch

heterocyclischen Rest; R², R⁵ und R⁶ Wasserstoff; und R⁴ Wasserstoff oder Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 10 C-Atomen darstellen.

5 3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-propenyl]pyridin, 3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]pyridin, 2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)-propenyl]pyridin, 2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]thiophen, 3-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]thiophen, 2-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]furan.

10 15 4. Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten für die Behandlung von Neoplasien und Dermatosen.

20 25 5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutischen Trägerstoff.

25

30

35